

Incorporação de fármaco antimalárico em micelas iônicas de diferentes contraíons: um estudo fluorimétrico

Marcela de Souza Santos¹ (IC)*, Maria Perpétua Freire de Moraes Del Lama¹ (TC) e Rose Mary Zumstein Georgetto Naal¹ (PQ). marcelafarmausp77@gmail.com

1-Departamento de Física e Química - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

Palavras Chave: antimaláricos, fotofísica, fluorescência, sistemas biomiméticos, micelas.

Introdução

A CQ pode existir em três estados de ionização, de acordo com o pH do meio¹. O comportamento de fluorescência da CQ depende de suas formas e esta propriedade pode ser usada para estudar a incorporação do fármaco em micelas iônicas, que são sistemas apropriados para mimetizar a membrana biológica. Neste trabalho, foram determinadas as constantes de ligação (K_b) da CQ, na presença de micelas de SDS, SDTMA, CTAB e CTAS, nos pHs 5,0, 7,5 e 13,0 (tampão borato-citrato-fosfato 67 mM). Os valores de CMC dos surfactantes nos pHs referidos foram determinados usando pireno como sonda fotofísica e empregados nos cálculos de K_b . Experimentos de supressão de fluorescência da CQ com íon cobre, e anisotropia de fluorescência foram conduzidos nestes mesmos meios a fim de definir a provável localização do fármaco nas micelas estudadas. Os espectros de emissão de fluorescência da CQ (10 μ M) foram registrados em comprimentos de onda de excitação e emissão de 342 e 390 nm, respectivamente, com fendas de 5 nm.

Resultados e Discussão

Em micelas aniônicas, há uma redução do K_b quando o pH aumenta de 5,0 (forma diprotonada da CQ) para 7,5 (forma monoprotônica da CQ), em função da maior atração eletrostática entre a forma diprotonada do fármaco e a superfície negativa das micelas. A mudança do contraíon sódio por tetrametilamônio nas micelas de SDS e SDTMA não interfere nos valores de K_b com a variação de pH. Em micelas catiônicas, os valores de K_b são baixos em ambos os pHs (5 e 7,5). No entanto, em pH 7,5 são observados valores de K_b maiores devido à repulsão entre as formas protonadas da CQ e a superfície, também, positiva destas micelas. A mudança do contraíon brometo, nas micelas de CTAB por sulfato, nas micelas de CTAS, provoca uma redução do K_b , o que sugere maior associação da CQ com a primeira micela. Em pH 13,0, a CQ, na forma neutra, tem forte associação com todas as micelas, sendo os valores de K_b maiores para as micelas de CTAB e CTAS. A supressão de fluorescência da CQ pelo íon cobre, em pH 7,5, mostrou-se bem mais efetiva na presença de micelas do que na sua ausência (meio

homogêneo). No caso das micelas de SDS e SDTMA, a atração entre as cabeças de grupo negativas do surfactante e as moléculas do fármaco aumenta a probabilidade de encontros destas moléculas com o supressor, já que ambos têm afinidade pela superfície micelar. Na presença das micelas catiônicas, o aumento da eficiência de supressão é atribuído à baixa afinidade de ligação do fármaco e do supressor, com estas micelas. Dessa forma, o fármaco e os íons cobre permanecem na fase aquosa, o que aumenta a probabilidade de encontros bimoleculares e a supressão de fluorescência. A supressão mostrou-se maior para as micelas de CTAS em relação às de CTAB, indicando que parte das moléculas do fármaco estão associadas às micelas de CTAB e, portanto, inacessíveis ao supressor.

Os resultados de anisotropia de fluorescência da cloroquina foram pouco sensíveis em pH 5,0. No entanto, em pH 7,5, ocorre um aumento significativo de anisotropia, em micelas de SDS e SDTMA, o que denota a associação fármaco-micela, enquanto os valores de anisotropia em meio homogêneo e em micelas de CTAB e CTAS são bem próximos, indicando fraca interação entre as micelas e o fármaco. Em pH 13, há um aumento apreciável da anisotropia de fluorescência para as micelas catiônicas, sugerindo que a interação do fármaco com estas micelas tem um caráter hidrofóbico.

Conclusões

A importância da natureza da carga da superfície micelar em modular a associação do fármaco a estes sistemas biomiméticos depende do pH e da forma em que o fármaco se encontra. Em pH 5 e 7,5, a cloroquina está na forma iônica e a interface micela-água é apontada como a provável região de localização da mesma. Em pH 13, o caráter hidrofóbico tem maior relevância e a associação do fármaco é maior para micelas catiônicas.

Agradecimentos

FCFRP – USP / FAPESP

¹Perussi, J.R. et al.. *Physiol. Chem. Phys. & Med. NMR*.1995, 27, 1.